

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N° 549

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre-Louis DELON

Né le 13 Décembre 1911, à CETON (Orne)

Ancien Interne de l'Hôpital de Caen

Ancien Interne de l'Hôpital du Mans

Sur un cas d'anémie hémolytique
avec hémoglobinurie
et hémosidérinurie

Syndrome de MARCHIAFAVA-MICHEL

Travail de la Clinique Propédeutique
de la Faculté de Médecine de Paris (Hôpital Broussais)

Président : M. VILLARET, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre-Louis DELON

Né le 13 Décembre 1914, à CETON (Orne)

Ancien Interne de l'Hôpital de Caen

Ancien Interne de l'Hôpital du Mans

Sur un cas d'anémie hémolytique
avec hémoglobinurie
et hémosidérinurie

Syndrome de MARCHIAFAVA-MICHEL

Travail de la Clinique Propédeutique
de la Faculté de Médecine de Paris (Hôpital Broussais)

Président : M. VILLARET, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.	
Physique médicale	STROHL.	
Chimie médicale	POLONOVSKI.	
Bactériologie	Robert DEBRE.	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.	
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.	
Pathologie médicale	ABRAMI.	
Pathologie chirurgicale	MONDOR.	
Anatomie pathologique	LEROUX.	
Histologie	CHAMPY.	
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.	
Thérapeutique	HARVIER.	
Hygiène et médecine préventive	TANON.	
Médecine légale	BALTHAZARD	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-	
	LAVASTINE	
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.	
	LOEPER.	
Clinique médicale	CARNOT.	
	Marcel LABBE	
	CLERC.	
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet	
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.	
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.	
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.	
	CUNEO.	
Clinique chirurgicale	GOSSET.	
	GREGOIRE.	
	LENORMANT.	
	TERRIEN.	
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.	
Clinique urologique	LEVY-SOLAL.	
	COUVELAIRE.	
Clinique d'accouchements	JEANNIN.	
	MOCQUOT.	
Clinique gynécologique	OMBREDANNE	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.	
Clinique thérapeutique médicale	LEMATRE.	
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	VILLARET.	
Clinique propédeutique	TROISIER.	
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Clovis VINCENT.	
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.	
Clinique cardiologie		
Assistance médico-sociale	N...	
	HAZARD.	
	HOVELACQUE	
	MULON.	
	OLIVIER.	
	SANNIE.	
	VERNE.	
Professeurs sans chaire		

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..
FENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HUGUENIN
COSTE	Pathologie médicale.	JOANNON
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	LACOMME
DOGNON	Physique	LANTUEJOUL ..
FUNCK-...		LAROCHE Guy.
PRENTANO....	Pathologie chirurgicale.	LAVIER
FEY	Urologie.	LELONG
GAILLARD	Parasitologie.	
GASTINEL	Bactériologie.	



MM.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

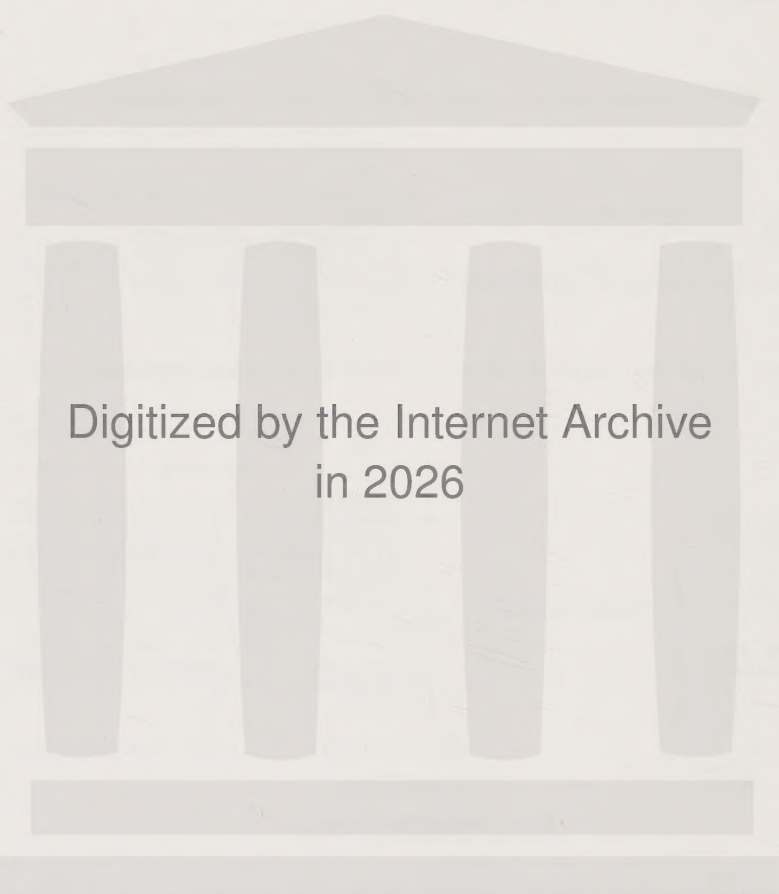
MM.
 ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL.....
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROcq
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

HOMMAGE DE PROFONDE AFFECTION

A MES PARENTS

A MON PERE

LE DOCTEUR ARMAND DELON

Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Sa vie, toute de travail et d'honneur est
pour moi le meilleur des exemples.*

A MA MERE

Faible témoignage de mon infinie reconnaissance.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Professeur de Clinique Propédeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré ce travail et m'a fait
l'honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

Témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

L. JUSTIN-BESANÇON

Agrégé de la Chaire d'Hydrologie Thérapeutique
et de Climatologie de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Docteur Es Sciences

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE

LE DOCTEUR G. DESBOUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de Caen

Médecin de l'Hôpital

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Hommage de profonde reconnaissance
pour les précieux conseils qu'il m'a prodigés pendant l'excellente année passée dans
son service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUIBE

Professeur de Clinique Chirurgicale
à l'Ecole de Médecine de Caen
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Témoignage de mon affectueuse gratitude
pour la bienveillante sympathie qu'il m'a
sans cesse témoignée.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A CAEN

MONSIEUR LE DOCTEUR DESBOUIS

MONSIEUR LE DOCTEUR GUIBE

MONSIEUR LE DOCTEUR LECORNU

MONSIEUR LE DOCTEUR VIGOT

MONSIEUR LE DOCTEUR MORICE

A RENNES

MONSIEUR LE DOCTEUR LE GAL LA SALLE

AU MANS

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURY

MONSIEUR LE DOCTEUR CANAGUIER

MONSIEUR LE DOCTEUR SOURDEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR PAPIN

MONSIEUR LE DOCTEUR XAVIER MORDRET

MONSIEUR LE DOCTEUR DIEU

INTRODUCTION

Affection exceptionnelle caractérisée par une anémie hémolytique avec hémosidérinurie permanente et hémoglobinurie paroxystique, le syndrome de Marchiafava Micheli n'est connu en France que depuis très peu de temps.

Certes, on en trouve mention dans un article paru en août 1933, dans le « Paris Médical », où il est signalé par Ed. Benhamou comme une variété d'ictère hémolytique. En janvier 1937, une brève allusion lui est faite dans l'Encyclopédie Médico Chirurgicale, par M. Mouquin, qui le range dans les anémies par hyperhémolyse, et par J. Lereboullet, qui le place aux frontières de l'anémie splénique hémolytique.

Mais ce n'est qu'en février 1937, qu'est publiée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. Cain, Cattan, Harrispe et Bouwens van der Boijen, la première observation française nettement individualisée. En rapprochant vingt-trois cas semblables de la littérature mondiale, les auteurs font une importante étude clinique, chimique et pathogénique et attirent l'attention sur ce syndrome rarissime et encore bien mystérieux. Un deuxième cas est presque aussitôt observé par MM. Brulé, Hillemand et Gaube : considéré tout d'abord comme une hémoglobinurie paro-

xystique, et publié comme tel à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, sa véritable nature est bientôt reconnue et une étude détaillée en est faite dans la Presse Médicale, ainsi que dans la toute récente et très complète thèse de Gaube.

L'observation qui fait l'objet de notre thèse et que nous avons eu l'honneur d'étudier dans le service de M. le Professeur Villaret, constitue donc le troisième cas publié en France, de syndrome de Marchiafava Micheli.

Notons d'ailleurs, avec les auteurs précédents, qu'il semble légitime de rattacher à ce diagnostic quelques observations françaises antérieures, placées sous des étiquettes très diverses par Chauffard et Troisier (1908), Hijmans van den Bergh (1911 et 1926), Lemierre, Kourilsky et Guex (1927).

Ce n'est pas tant l'intérêt d'actualité de cette maladie peu fréquente qui nous a incité à en retracer l'histoire que surtout son évolution singulière et absolument unique dans la littérature mondiale, marquée par le développement d'une pleurésie, d'une ascite et d'une hépatite scléreuse.

Aussi, après avoir exposé l'observation clinique et humorale de notre malade, nous bornerons-nous à de brefs commentaires sur sa première période où elle n'est que la réplique des cas analogues précédemment publiés et dont la thèse de Gaube donne une étude extrêmement complète.

Nous insisterons, par contre, sur l'évolution vers un tableau de cirrhose subaiguë, qui vient donner à cette observation une individualité très remarquable et poser des problèmes pathogéniques difficiles à résoudre.

OBSERVATION

Mlle Dur..., 24 ans, sans profession, est admise dans le service de M. le Professeur Villaret, en raison d'un état d'anémie grave évoluant progressivement depuis un an environ.

C'est, en effet, depuis de longs mois que la malade se plaint de dyspnée d'effort, de bourdonnements d'oreilles et a remarqué la survenue transitoire de légers œdèmes malléolaires, le soir.

Tous ces troubles accompagnent une altération progressive du teint. Plus récemment, on note quelques épisodes subictériques durant trois ou quatre jours avec urines foncées, douleurs abdominales sans caractères précis, s'accompagnant de constipation et d'une légère élévation thermique.

A plusieurs reprises, est survenue une éruption de placards urticariens qu'aucun facteur alimentaire ne semble déclencher. Enfin, la menstruation antérieurement normale, a diminué puis complètement disparu depuis quelques mois.

Lorsque, le 27 novembre 1937, devant la persistance et l'accentuation de ces troubles, cette jeune fille entre dans le service, c'est le problème d'une anémie gravissime qui se pose.

D'emblée, on est frappé par la pâleur blafarde des téguments, la décoloration des muqueuses, l'aspect jaunâtre du fond du teint qui se précise en un net subictère au niveau des conjonctives.

Mais ces signes, somme toute peu caractéristiques, sont presque les seuls relevés par l'examen clinique.

Le foie est de volume normal, la matité splénique est à peine élargie et il n'existe aucune adénopathie périphérique.

On relève seulement l'existence d'un souffle systolique mésocardiaque, doux, variable et sans propagation, manifestement anorganique.

L'atteinte sévère de l'état général avec asthénie profonde, fébricule oscillant entre 37 et 38 contraste avec l'absence d'amaigrissement, malgré la longue durée de la maladie.

L'examen hématologique, dont le détail est donné plus loin, révèle une anémie à 1.420.000, hyperchrome, macrocytique, avec tendance à la leucopénie et la neutropénie légère.

Elle s'accompagne de signes de régénération sanguine (poïkilocytose, anisocytose, normoblastes) et comporte un taux très élevé de réticulocytes.

De nombreuses analyses complémentaires sont pratiquées, dans le but d'éclaircir l'étiologie de cette anémie : elles demeurent complètement négatives. En particulier dans les selles, on ne décèle ni traces de sang ni parasites ; plusieurs hémocultures en milieux aérobies et anaérobies restent stériles ; dans le sang les réactions de Bordet-Wassermann, de Kahn, de

Meinicke sont négatives. De même, chez cette jeune fille jusqu'alors en parfaite santé demeurant à la campagne, l'interrogatoire ne révèle aucune étiologie toxique, infectieuse ou parasitaire, aucune tare héréditaire.

Le diagnostic d'anémie de Biermer est écarté en raison de plusieurs arguments cliniques et hématologiques, que nous discuterons plus loin et surtout de l'inefficacité complète d'un traitement intensif par l'extrait hépatique administré à doses massives « per os » et par voie parentérale : en dix jours, le chiffre globulaire fléchit même de 1.420.000 à 860.000.

C'est seulement alors que l'on remarque pour la première fois (3 décembre) la teinte rouge foncée des urines et que l'on découvre *l'élimination urinaire d'hémosidérine et d'hémoglobine* : en examinant des échantillons de diverses émissions urinaires de la journée, on établit que l'hémosidérinurie est permanente, alors que l'hémoglobinurie est transitoire, le plus souvent nocturne. C'est alors également que l'on découvre la *sensibilité extrême de la malade aux transfusions sanguines* nécessitées par l'anémie extrême ; malgré les précautions prises (donneur du même groupe (groupe II), transfusions peu abondantes de 150 à 200 cc.), des frissons, des douleurs lombaires, une brève poussée thermique annoncent une crise hémoglobininurique particulièrement sévère. Le lendemain, on constate l'accentuation du subictère et parfois on peut palper le pôle inférieur d'une rate manifestement hypertrophiée.

Cependant, en six semaines, 14 transfusions ont relevé notablement le chiffre globulaire, qui atteint le 15 janvier 3.680.000 ; mais elles n'ont nullement supprimé l'hémositérinurie ni le rythme des crises hémoglobinuriques.

A titre d'épreuve, les transfusions sanguines sont supprimées pendant la période du 15 janvier au 25 février : la déglobulisation reprend immédiatement, mais lentement ; le nombre des hématies retombe à 2.850.000 à la fin de cette période.

Du 4 au 16 février, on administre à la malade du protoxalate de fer (0 gr. 25 par jour) : on constate une accentuation considérable de l'hémositérinurie et de l'hémoglobinurie qui, abondantes, surviennent alors autant le jour que la nuit.

Dans la dernière semaine de février et la première quinzaine de mars, huit nouvelles transfusions, pratiquées environ tous les trois jours, permettent de stabiliser le nombre des globules rouges au niveau de 3.000.000 environ.

Le tableau jusqu'à présent schématique du syndrome de Marchiafava Micheli ne va pas tarder à être modifié par la survenue d'un *épisode pleuropéritonéal transitoire, bientôt suivi du développement d'un syndrome d'hypertension portale associé à des signes d'insuffisance hépatique sévère.*

En effet, le 15 mars, la fébricule s'accroît ; en quelques jours, la fièvre atteint 39° et s'y maintient. On assiste au développement d'un *épanchement pleural*

gauche, dont l'abondance reste modérée. La ponction retire un liquide séro-fibrineux, riche en albumine, contenant quelques hématies et présentant une formule inflammatoire manifeste :

Lymphocytes	43 p. 100
Polynucléaires neutrophiles ..	41 p. 100
Cellules endothéliales	16 p. 100

Ultérieurement, la polynucléose neutrophile s'atténue et la lymphocytose devient prépondérante. L'examen bactériologique, la culture du liquide pleural sur divers milieux, l'inoculation au cobaye, restent négatifs.

Cette pleurésie demeure isolée, sans manifestations parenchymateuses associées ; plusieurs radiographies thoraciques permettent de vérifier l'intégrité pulmonaire et de nombreuses recherches de bacilles de Koch dans l'expectoration restent négatives.

Vers le 7 avril, trois semaines environ après le début de la pleurésie, en même temps que surviennent des douleurs abdominales à type de coliques, l'abdomen se météorise et l'*ascite* apparaît. La ponction exploratrice retire un liquide sérofibrineux citrin dont la formule cytologique est la suivante :

Lymphocytes	51 p. 100
Polynucléaires	18 p. 100
Cellules endothéliales	31 p. 100

L'épanchement péritonéal reste modéré mais dans les jours suivants, l'attention est attirée par le développement d'une *circulation collatérale*, localisée à la région épigastrique, et surtout par l'*accroissement*

rapide du volume du foie, dont le bord inférieur dépasse de 6 cm. le rebord costal. Sur la ligne mammaire, la hauteur de la matité hépatique est de 17 cm. De plus, ce foie hypertrophié est douloureux à la palpation ; sa consistance est ferme, mais élastique.

Il est à noter que, depuis l'apparition de ces hydropisies séreuses, la diurèse s'est réduite de 1.500 gr. à 700 gr. en moyenne. La température garde son caractère irrégulier, oscillant entre 38°5 et 37°5. Vers la fin d'avril, l'ascite se résorbe peu à peu, la circulation collatérale s'efface et le bord inférieur du foie n'est plus perceptible à la palpation. Cependant, l'épanchement pleural ne se modifie pas. Quelques foyers congestifs assez fugaces sont perçus. Mais l'anémie s'accroît, le chiffre globulaire fléchissant à 2.800.000 le 26 avril, et à 2.440.000 le 11 mai 1938.

Le début du mois de mai est donc marqué par une amélioration légère, mais la malade reste subfébrile et franchement ictérique. Une tentative de perfusion de sang citraté (500 C.C. injectés suivant la technique de Tzanck et Dreyfuss) est suivie d'une crise de déglobulisation marquée : de 2.440.000, les globules rouges passent à 1.600.000 le lendemain de la perfusion, et à 1.090.000 trois semaines plus tard.

Une étude de l'élimination de *l'acide ascorbique* administré à fortes doses et de son action sur l'hémossidérinurie est pratiquée. Nous en donnons plus loin les résultats ; disons dès maintenant que ceux-ci furent très minimes et de plus très fugaces.

A la fin du mois de mai, l'ascite réapparaît: d'abord légère et modérément tendue, sa pression est à 15 cm. d'eau. Une ponction exploratrice le 31 mai, ramène un liquide citrin, de caractère mixte, mécanique et inflammatoire :

Cellules endothéliales	41 p. 100
Lymphocytes	29 p. 100
Polynucléaires	30 p. 100
Albumine	30 gr. p. 1.000

La réaction de Rivalta est positive.

La réaction au collargol montre une précipitation analogue à celle des transsudats.

L'inoculation au cobaye restera négative.

A partir de ce moment, l'évolution va se modifier considérablement. On assiste au développement sub-aigu d'un *syndrome d'hypertension portale* : l'opsiurie avec nycturie devient évidente ; l'ascite, d'abondance rapidement croissante, distend l'abdomen, au niveau duquel se développe une circulation veineuse collatérale d'abord péri-ombilicale et sus-ombilicale à type porte, puis bientôt généralisée à toute la paroi abdominale et remarquable par son intensité. La splénomégalie reste très modérée. Le foie semble augmenté de volume et se montre sensible à la pression : toutefois, une radioscopie pratiquée le 9 juillet nous apprend que cette hépatomégalie est bien plus accentuée que la clinique ne le faisait prévoir ; malheureusement, l'état grave de la malade empêche un exa-

men approfondi et des mensurations exactes de cet organe.

Notons l'absence de tout trouble cardiaque ; en particulier, il n'existe aucun signe clinique ou radiologique de symphyse péricardique ; la pression veineuse est normale.

Parallèlement, l'état général s'altère profondément : la malade extrêmement asthénique présente une anorexie rebelle avec douleurs abdominales diffuses post-prandiales et accentuation du météorisme.

Un œdème blanc, moux, indolent, rapidement croissant, infiltre les membres inférieurs et les lombes, cependant que le taux des urines baisse aux environs de 500 C.C. par 24 heures malgré l'ingestion de diurétiques variés et la mise à un régime déchloruré.

Une étude humorale dont nous donnons les résultats, objective l'existence d'un *syndrome d'insuffisance hépatique accentuée*.

Dès lors, l'état général décline vite et la malade s'éteint à la fin du mois de juillet cachectique, sans signes d'ictère grave surajouté.

L'autopsie n'a malheureusement pas pu être pratiquée.

Pendant cette longue évolution, de nombreuses recherches paracliniques, humorales, hématologiques... ont été pratiquées.

Pour éviter une longue et fastidieuse énumération, les résultats en seront exposés chemin faisant dans la description succincte du Syndrome de Marchiafava Micheli, que nous allons maintenant envisager et dont notre observation dans sa première partie représente un exemple typique.

DESCRIPTION CLINIQUE

Un double syndrome caractérise l'affection individualisée par Marchiafava et Micheli :

UN SYNDROME ANÉMO ICTÉRIQUE, dont la nature hémolytique est amplement prouvée, et dont l'évolution est chronique, toujours invétérée, rebelle à toute thérapeutique.

UN SYNDROME URINAIRE CONSTITUÉ D'UNE ÉLIMINATION HABITUELLEMENT INTERMITTENTE D'HÉMOGLOBINE, ET D'UNE HÉMOSIDÉRINURIE PERMANENTE.

Dans certains cas, tous deux auront une traduction clinique évidente et le tableau réalisé évoquera d'emblée le diagnostic.

Mais, bien souvent, un seul d'entre eux se manifestera cliniquement ; l'autre, effacé, au deuxième plan, demandant à être recherché, risque d'être méconnu et de faire poser le diagnostic erroné d'ictère hémolytique classique ou de maladie de Harley.

C'est le cas de notre observation, où la prédominance du syndrome anémique fit errer le diagnostic jusqu'au jour où l'on attribua toute sa valeur à la couleur rougeâtre des urines.

DEBUT

L'affection touche les *sujets jeunes* : notre malade ne fait pas exception à cette règle (24 ans). Aucune prédisposition constitutionnelle, aucune cause apparemment déclanchante ne peut être notée.

Le mode de début en est variable :

— tantôt, c'est une *anémie isolée ou avec ictère*, qui lentement insidieusement se développe de façon irrégulièrement progressive avec des exacerbations et des rémissions plus ou moins complètes. Souvent, elle est longtemps méconnue jusqu'aux jours où, comme chez notre malade, l'intensité des troubles fonctionnels en rapport avec l'anémie amènent à consulter,

— tantôt des *crises d'hémoglobinurie paroxystiques* attirent bruyamment l'attention,

— dans les cas particulièrement évocateurs, *ces deux ordres de troubles s'intriquent d'emblée*.

ETAT

Bien souvent d'ailleurs, lorsqu'on sera appelé à voir le malade, l'affection évolue déjà depuis plusieurs mois ou plusieurs années, et un examen complet va mettre en évidence les deux syndromes sur lesquels nous insistions au début de ce chapitre, et dont l'importance respective donnera leur individualité à chaque cas clinique.

1° SYNDROME ICTÉRO-ANÉMIQUE

Il réalise cliniquement le tableau de l'ictère hémolytique le plus classique, type Minkowski Chauffard, dont les caractères de la rate et les tests de laboratoire le distingueront d'ailleurs complètement. C'est dire qu'à une anémie constante mais d'intensité variable, sera associé un ictère d'importance plus variable encore : parfois au premier plan, parfois cliniquement absent.

L'ANÉMIE.

Par sa constance, l'anémie mérite d'être décrite en premier.

Comme dans l'ictère type Minkowski Chauffard, les malades sont « plus pâles qu'ictériques ».

Tantôt, comme notre malade, elle est assez accentuée pour déterminer des troubles marqués.

Tantôt, elle se traduit par la simple décoloration des téguments et des muqueuses.

Mais, fait important, c'est une *anémie isolée* sans syndrome neuroanémique, sans glossite de Hunter, sans achylie, bref *sans troubles orientant vers une maladie de Biermer*.

Chez notre malade, une GASTROSCOPIE a été pratiquée par M. Moutier et a montré une muqueuse d'une extrême pâleur, d'un blanc mat, mais sans aucune zone nacrée, donc « anémie maxima de caractère non Biermerien ».

Cette anémie est loin d'être stable, fixe : elle évolue par poussées avec des crises de déglobulisations spontanées ou provoquées par les mêmes facteurs que nous verrons déclencher l'hémoglobinurie, et avec des rémissions parfois post-thérapeutiques, bien souvent spontanées, d'ailleurs toujours incomplètes et de plus en plus rares au fur et à mesure que l'évolution se prolonge. Le tableau que nous donnons plus loin met bien en évidence ces divers caractères : parti de 1.420.000 lors de l'entrée dans le service, le chiffre des globules s'est abaissé jusqu'à 800.000. Il s'est ensuite relevé, mais sans jamais dépasser 3.800.000. A la fin de l'évolution, après une nouvelle chute aux environs de 1.000.000, on n'a pu l'élever malgré toutes les tentatives thérapeutiques au-dessus de 1.500.000.

Au point de vue hématologique, l'anémie présente dans la majorité des cas, les caractères que nous avons notés dans notre observation.

C'est une *anémie habituellement hyperchrome, macrocytique, avec signes de régénération (anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, hématies nucléées et réticulofilamenteuses : réaction érythroblastique médullaire)*.

— la valeur globulaire est habituellement supérieure à l'unité : dans notre cas, elle oscillait entre 1,25 et 2. En réalité, ces chiffres mesurés au Tallqvist sont très approximatifs, comme nous l'a une fois prouvé un examen comparatif par dosage de fer : la

valeur globulaire ainsi obtenue était de 0,94, bien inférieure au chiffre donné par le Tallqvist (1,60).

— L'anisocytose avec macrocytose est en règle très nette, bien différente de la classique micro-sphérocytose de la maladie hémolytique congénitale.

Les hématies nucléées restent en général rares dans le sang : chez notre malade, elles n'ont jamais dépassé 4 % (des leucocytes).

Par contre, stigmate particulièrement précieux de l'hyperhémolyse, la réticulocytose recherchée par les classiques colorations vitales est pratiquement constante.

Si, le plus souvent, elle reste modérée de 10 à 20 % (des hématies), donc inférieure aux taux notés dans l'ictère hémolytique congénital, elle peut très bien atteindre des chiffres aussi élevés, puisqu'à l'entrée, on notait chez Mlle Dur..., 40 % de réticulocytes.

— La tendance hypoplastique est au contraire infiniment plus rare.

— La formule blanche présente habituellement des altérations importantes : *leucopénie avec tendance à l'hypogranulocytose*. Cet aspect variable suivant les malades et le moment de l'évolution, a été particulièrement typique chez notre malade, puisqu'on a pu noter (26 avril 1938) 1.700 globules blancs avec seulement 39 % de polyneutro.

Quant aux cellules blanches anormales, elles sont rarement observées ; néanmoins, nous avons noté jusqu'à 6 % de myélocytes.

TABLEAU DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES PRATIQUÉES PENDANT LE SÉJOUR DANS LE SERVICE

Globules rouges.....	1.420000	860000	2.195000	3.140000	3.580000	2.960000	3.890000	2.870000	1.640000	1.090000	1.645000	1.035000
Hémoglobine et v. glob.....	38 1,37 30 1,45 50	1,45 30 3,200	1,10 50 4,800	1,35 85 4,900	1,25 85 8,700	70 3,600	90 7,700	70 1,700	60 8,100	50 9,500	50 8,800	50 12,300
Globules blancs.....	4,400	3,200	4,800	4,900	8,700	3,600	7,700	1,700	8,100	9,500	8,800	12,300
Poly neutro.....	36	35	50	61	66	58	62	39	70	72	68	66
Poly éosino.....	1	3	3	5	2	2	4	2	2	1	1	0
Poly base.....	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Lymphocytes.....	53	10	7	7	10	5	4	11	22	26	20	27
Monocytes et moy. monocl..	10	20	38	27	20	35	30	40	2	0	10	2
Myélocytes.....		1	2	1	2			6	2	1	1	2
Hématies nucléées.....	2	0		2		3		1	0	4	3	3
Réticulocytes.....	40	22		1,5	5	12	13	6	5			4
	24 Nov. 1937	4 Déc. 1937	10 Déc. 1937	30 Déc. 1937	14 Janv. 1938	15 Fév. 1938	8 Mars 1938	26 Avril 1938	21 Mai 1938	16 Juin 1938	20 Juin 1938	2 Juill. 1938

L'ÉTUDE DE LA MOELLE OSSEUSE PAR LA PONCTION STERNALE, qui n'a été que bien rarement pratiquée, montre habituellement, comme on pouvait s'y attendre, une intense réaction érythroblastique du type observé dans les divers syndromes hémolytiques. Cette *tendance est particulièrement marquée dans notre cas* comme en témoignent les chiffres ci-dessous : les cellules rouges nucléées érythroblastes et macroblastes atteignent 72 % des éléments médullaires.

Fait important, *l'absence de mégaloblastose médullaire* achève de distinguer cette anémie de la maladie de Biermer.

Myélogramme (2 décembre 1937) :

Polynucléaires neutrophiles	1,5
Polynucléaires éosinophiles	1
Métamyélocytes neutrophiles	2
Métamyélocytes éosinophiles ...	1
Myélocytes neutrophiles	4
Promyélocytes neutrophiles	2,5
Normoblastes	45
Macroblastes	24
Proérythroblastes	3
Mononucléaires	13
Myéloblastes	3

L'ICTÈRE.

Il constitue le deuxième grand symptôme clinique.

Habituel, quoique moins constant que l'anémie, il présente le même caractère chronique, invétéré,

rebelle que cette dernière. Il présente de plus la même variabilité, s'accroissant souvent de façon parallèle à l'anémie. Ces paroxysmes anémoïctériques, tout à fait évocateurs d'un processus d'hyperhémolyse, surviennent de façon spontanée ou bien sont provoqués par les mêmes facteurs que les poussées hémoglobinuriques, qu'ils accompagnent alors.

Les rapports de l'ictère et de l'anémie ne sont d'ailleurs pas toujours aussi étroits : l'anémie peut devenir extrême sans que l'ictère s'accroisse de façon marquée : l'état de notre malade à l'entrée, à peine subictérique malgré une anémie à 1.420.000 qui tombe bientôt à 800.000, en est la preuve.

Les caractères de l'ictère du Syndrome de Marchiafava Micheli sont identiques à ceux de l'ictère type Minkowski Chauffard :

— *peu intense*, soit simple subictère conjonctival, soit associé à la décoloration des téguments en une teinte citron pâle ou jaune sale. Parfois même invisible cliniquement, il ne se traduit que par une élévation latente de la cholémie,

— *il est acholurique, pléiochronique et sans rétention saline.*

Les urines contiennent de l'urobiline en abondance, mais la biliruline et les sels biliaires en sont absents, comme nous avons pu le confirmer chez Mlle Dur...

Les selles restent colorées et pourraient même être hypercolorées au moment de l'accroissement de l'ictère. Nous n'avons pas noté cette pléiochromie chez notre malade.

L'absence de rétention saline déjà prouvée par l'examen des urines et des selles est corroborée par l'absence de tout prurit, de toute bradycardie.

— L'examen de sang confirme la rétention pigmentaire : la cholémie est élevée et par la technique d'Hijmans van den Bergh de type indirect, ou parfois direct mais retardé.

La cholalémie, rarement dosée d'ailleurs, reste habituellement normale. Dans notre observation, ces recherches ont été pratiquées à un stade tardif et nous en verrons les résultats et leur interprétation en étudiant l'évolution.

— La cholestérolémie est en général normale ou un peu basse,

— Fait capital sur lequel nous aurons l'occasion de revenir, le *fonctionnement hépatique traité par les techniques classiques* (galactosurie fractionnée, épreuve de la diurèse provoquée de Vaquez et Cottet...), *s'avère normal*.

Aussi, devant ce syndrome anémoictérique, qui présente les stigmates les plus formels, semble-t-il, de l'hyperhémolyse, s'attend-on à trouver les deux signes qui ne manquent pas d'accompagner les variétés classiques de l'ictère hémolytique : la splénomégalie, la fragilité globulaire. Et les résultats discordants de cette recherche ne sont pas un des éléments les moins étonnants de ce curieux syndrome.

LA SPLÉNOMÉGALIE.

Elle présente, certes, au cours des ictères hémolytiques, des variations de volume bien connues ; mais

ici, sa discrétion est souvent remarquable : elle peut manquer pendant toute l'évolution, exceptionnellement au contraire, elle est importante ; habituellement, elle présente les caractères que nous avons notés dans notre observation : simplement percutable en dehors des paroxysmes de déglobulisation où sa tuméfaction peut alors la faire accrocher par la palpation sous le rebord costal. Ces poussées de splénomégalie s'accompagnent souvent de *poussées d'hépatomégalie également régressives : le foie, fait absolument constant et auquel seule fait exception notre malade vers la fin de son évolution, restant absolument indemne.*

LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE.

Elle s'avère habituellement normale, et c'est là un fait essentiel. Il convient d'ailleurs, comme y insistaient MM. Brulé, Hillemand et Gaube, de se mettre à l'abri d'une part de toute erreur en moins, grâce à la technique très sensible des hématies déplasmatisées de Widal, Abrami et Brulé, et d'autre part, erreur par excès : d'où la nécessité de respecter minutieusement les précautions techniques déjà indiquées par ces auteurs (prélèvement à 37°...).

En se mettant dans ces conditions optima, on est frappé par *le caractère normal ou subnormal de la résistance globulaire* qui contraste avec les stigmates d'hyperhémolyse que nous signalions plus haut. Notre cas, comme ceux de MM. Cain, Brulé, et leurs collaborateurs, étudié à plusieurs reprises, a donné des résultats un peu variables.

A l'entrée, le 1 ^{er} décembre 1937	3 février 1938
Hémolyse initiale .. 5,4	4,6
Hémolyse nette 4,2	4,2
Hémolyse totale 3,8	3,8

La très légère diminution de la résistance globulaire notée au premier examen n'a donc pas persisté et le deuxième résultat est absolument normal.

On s'est demandé si une telle discordance ne correspondait pas aux cas d'ictère hémolysiniques décrits par M. J. Troisier dans sa thèse.

Les hémolysines libres, ont donc été attentivement recherchées.

Dans la plupart des cas, et le nôtre ne fait pas exception à cette règle, on ne trouve, à condition d'éviter toute erreur due à des incompatibilités de groupe ou à un refroidissement pendant l'épreuve, aucune autolysine ou isolysine.

Quoique d'un mécanisme vraisemblablement différent, on peut rapprocher des autolysines, le phénomène parfois constaté dans le Syndrome de Marchiafava Micheli (Micheli, Gaube...) :

hémolyse spontanée in vitro lors des phénomènes de coagulation et de rétraction du caillot. Le sang de Mlle Dur... ne présentait pas ce phénomène de laquage rapide du sérum.

Nous n'avons pas non plus observé la *fragilité globulaire spéciale* signalée par Schally, Guex, Gaube... d'ailleurs non spécifique puisqu'elle a été décrite par Widal et Philibert, en 1907, au cours de certains ictères hémolytiques : les globules rouges du malade

seraient facilement lysés par un sérum normal (compte tenu des groupes sanguins, de la température des expériences...).

Enfin, l'étude de la CINÉLYSE de notre malade a été pratiquée à deux reprises par Mlle Abadi.

Cette méthode, dont l'introduction en clinique due à MM. Maurice Villaret, Henri Bénard, Justin Besançon et Mlle Abadi, est toute récente, a pour but d'étudier la vitesse d'hémolyse in vitro.

Cette hémolyse peut être provoquée par divers corps : eau distillée, saponine, etc... Les chiffres de cinélyse obtenus varient suivant la nature de ces agents hémolysants ; ils varient également suivant la nature de la solution isotonique (chloruro-sodique ou glucosée) dans laquelle les globules rouges sont mis en suspension. C'est dire que les résultats ne sont pas interprétables en valeur absolue, mais par comparaison avec des sangs normaux étudiés dans les mêmes conditions techniques.

Chez notre malade, la cinélyse à l'eau distillée mesurée à deux reprises, a été sensiblement normale (120 secondes, 170 secondes : gl. r. en suspension dans Cl Na à 9 pour mille). Le cas de MM. Brule, Hillemand et Gaube avait montré une cinélyse un peu allongée.

Les résultats sont donc discordants. Il est encore plus délicat de vouloir en tirer des conclusions concernant la localisation du processus hémolytique sur les globules rouges eux-mêmes, dont témoignerait la modification de leur cinélyse : l'exemple des néphrites chroniques urémigènes rapportées tout récemment à

la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. Villaret, Henri Bénard, Justin Besançon, A. Abadi, souligne que, comme l'ont montré aux Etats-Unis J. C. Herrald et Michel Pijoan, l'allongement de la cinélyse si net dans ces cas (c. doublée ou triplée) était dû au plasma ou au sérum et non aux globules rouges eux-mêmes.

L'origine hémolytique du syndrome de Marchiafava Micheli soupçonnable d'après les caractères du syndrome intéroanémique, ne trouve donc pas sa preuve dans l'étude du sang.

2° LE SYNDROME URINAIRE D'HÉMOGLOBINURIE ET D'HÉMOSIDÉNURIE

C'est ce syndrome qui va en apporter la consécration et achever d'individualiser cette curieuse affection.

Remarquons, tout de suite, que le plus caractéristique, l'hémosidérinurie est également le plus latent, méconnu tant qu'il n'est pas recherché systématiquement.

L'hémoglobinurie, elle, est plus aisée à reconnaître ; mais alors trop souvent, sa symptomatologie bruyante fait méconnaître les autres symptômes qu'elle rejette au deuxième plan.

HÉMOGLOBINURIE.

Cliniquement, elle peut, en effet, revêtir une allure paroxystique dont l'aspect dramatique sera celui de

la maladie de Harley, ou bien se fera à bas bruit, décelé par la simple modification de couleur des urines.

La crise d'hémoglobinurie paroxystique est, aux circonstances d'apparition près, identique à la classique hémoglobinurie paroxystique a frigore. Nous n'en reprendrons pas la description détaillée de ses deux phases : troubles de l'état général et douleurs abdominolombaires ; puis élimination d'urines noires riches en hémoglobine, cependant qu'une poussée d'anémie ou d'ictéroanémie achève de confirmer la déglobulisation massive par hyperhémolyse. Il convient, par contre, d'insister sur les conditions d'apparition. Nous reverrons la possibilité et l'intérêt des formes provoquées. Les formes spontanées, fait essentiel, sont indépendantes du refroidissement. Il faut se méfier de coïncidence possible et se garder d'attribuer une crise importante à un refroidissement manifestement minime, qui, comme y insiste Gaube, ne serait susceptible d'agir que chez un hémoglobinurique a frigore très sensible, donc impossible à confondre : « le résultat constamment négatif de l'épreuve du bain froid viendra confirmer cette observation » (Gaube).

De même, ni la fatigue physique, ni la posture, ni les aliments ne semblent influencer son apparition et ce caractère spontané, capricieux, sans cause, doit attirer l'attention.

Nous n'insisterons pas sur les variantes cliniques de cette grande crise : les manifestations générales

peuvent être au premier plan : *forme fébrile pseudo-palustre* ; ou bien les manifestations douloureuses abdominales : *formes pseudochirurgicales*.

Nous soulignerons par contre l'importance *des formes légères* et *des formes prolongées* (ce sont souvent les mêmes qui présentent ces deux caractères et auxquelles se rattache notre observation).

Les signes généraux sont peu intenses, subaigus : frissonnement, fébricule ; les douleurs abdomino-lombaires souvent absentes. L'accident n'est donc révélé que par le seul aspect du bocal d'urines, ce qui fut le cas de Mlle Dur... Souvent, dans ces cas, l'hémoglobinurie moins violente, est plus prolongée, se répétant pendant des semaines, voire des mois. On peut alors mettre en évidence un caractère très particulier, encore inexpliqué : *le rythme nocturne de cette élimination* : l'hémoglobinurie est soit franchement intermittente, uniquement nocturne, soit simplement à prédominance nocturne. C'est au premier de ces types que répond notre observation. Et comme chez le malade de MM. Cain, Cattan..., c'est pendant des semaines que cette élimination s'est prolongée.

Des rémissions prolongées ont d'ailleurs été ultérieurement notées.

Déjà individualisée par cette allure clinique particulière, l'hémoglobinurie du syndrome de Marchiafava Micheli achève de se différencier de la maladie de Harley par le *caractère négatif des tests classiques de laboratoire*.

— *les réactions sérologiques de la syphilis qui sont*

pratiquement toujours positives dans l'H. P. a frigore sont ici négatives : chez notre malade les réactions de Hecht, Calmette, Massol, Kahn et Meinicke étaient ainsi négatives.

— *l'épreuve du froid est sans action* : non seulement l'épreuve du doigt glacé d'Erlich, sujette à caution, mais la brutale épreuve du bain froid, toujours positive dans la maladie de Harley.

— surtout la *réaction de Donath et Landsteiner s'est montrée constamment négative*, aussi bien chez notre malade que dans les autres observations. La valeur de ce résultat négatif dépend évidemment de l'application rigoureuse des précautions enseignées par Widal, Abrami et Brissaud (adjonction de complément frais, temps variable de séjour à 0°). La présence d'isolysine pourrait évidemment donner une épreuve indûment positive ; mais la réaction témoin, identique mais sans passage à 0°, le serait également et éveillerait l'attention.

Si le froid ne joue aucun rôle déclenchant, *l'hémoglobinurie n'en possède pas moins d'autres facteurs provocateurs qui sans être spécifiques, sont assez particuliers pour orienter le diagnostic* : il s'agit, en effet, des deux thérapeutiques qu'on serait le plus tenté d'appliquer à cette anémie chronique et rebelle : la transfusion sanguine et le traitement martial.

Les transfusions de sang sont souvent la cause d'accès particulièrement intense : notre malade dont l'hémoglobinurie était asymptomatique, purement « tinctoriale » en quelque sorte, présenta dès la première

transfusion un paroxysme hémoglobinurique grave avec clocher thermique à 39°, douleurs abdominales vives, accentuation de la splénomégalie. Même avec un donneur du même groupe (groupe N° II, chez Mlle Dur...), les accidents purent se reproduire. La perfusion de sang citraté (Tzanck et Dreyfuss) a abouti à un échec sévère. Comme nous le développerons au chapitre thérapeutique, un artefact technique, la transfusion lente du sang pur non citraté (M. Moulinier), parut permettre une bien meilleure tolérance.

Toutefois, la transfusion ne déclenche pas fatalement d'hémoglobinurie chez ces malades et, d'autre part, ce n'est pas là un accident spécifique à ce syndrome : l'H. P. post-transfusionnelle n'est pas exceptionnelle en dehors de toute erreur de groupe.

Par contre, *l'apparition d' H. P. après des thérapeutiques fort diverses* (traitement antisyphilitique, auto-hémothérapie...) traduit bien l'extrême susceptibilité de ces sujets. Il convient, comme y insistent MM. Cain et Cattan, de mettre à part la *sensibilité particulière, inconstante d'ailleurs, mais pour certains, quasi spécifique, à l'égard du TRAITEMENT FERRUGINEUX*. Tantôt après des doses massives (1 gr. 50 à 3 gr. par jour de protoxalate de fer), parfois après des doses minimes, on voit survenir une élimination abondante d'hémoglobine, isolée ou accompagnée du tableau clinique de la grande crise d'H. P.

Chez notre malade, 0,25 par jour suffirent à faire réapparaître en abondance l'hémoglobinurie qui avait momentanément disparu. Quant au mode d'action du

fer, il reste bien mystérieux : s'agit-il d'une nocivité propre, d'une sorte de diabète ferrique (Cain et Cattan...), ou bien d'un processus indirect : le fer améliorant l'anémie, et lorsque les globules rouges atteindraient un certain niveau, une brusque hémolyse surviendrait (Iglauer et Frenreisz, Gaube).

L'HÉMOSIDÉRINURIE.

Sa présence, quasi permanente, est certainement le phénomène le plus curieux et le plus caractéristique du syndrome qu'elle a permis à Marchiafava d'isoler ; c'est malheureusement le trouble qui risque le plus d'être méconnu.

Aucun signe clinique ne l'accompagne ; ce n'est que dans les périodes d'élimination massive qu'un dépôt pulvérulent, rouille ou marron foncé, peut être noté dans le bocal d'urine.

Habituellement, il n'est constaté et étudié qu'après centrifugation : il se présente au microscope sous l'aspect de granulations jaune tabac, libres, ou infiltrant les éléments cellulaires, les cylindres dans lesquels elles prennent souvent une couleur rouille.

Sa nature ferrique est prouvée par la réaction du bleu de Prusse (Marchiafava). Identique au pigment ocre de Kelsch et Kierner, au pigment rouille ou rubigine d'Auscher et Lapicque, sa constitution chimique a été récemment précisée par les recherches de S. F. Cook, confirmées par Harrispe étudiant la maladie de MM. Cain et Cattan : les granulations d'hémositérine sont formées d'hydroxyde de fer colloïdal

physiquement combiné à un substrat organique, le stroma de la granulation.

Fait capital, l'étude des diverses observations rapportées avec des précisions suffisantes *montre toujours sa présence*, soit explicitement signalée, soit très vraisemblable : élimination de granulation ressemblant beaucoup à celles de l'hémossidérine (Gaube). Fait non moins important, *cette élimination est pratiquement permanente*, sujette toutefois à des variations d'intensité.

Ce caractère rebelle est particulièrement net chez notre malade dont l'hémossidérinurie a toujours été franchement positive, voire très abondante, sauf à l'occasion d'un traitement par des doses massives d'acide ascorbique sur lequel nous reviendrons.

Cette élimination présente souvent, comme l'hémoglobinurie, lorsqu'elle est minime et permanente, *un rythme nocturne* assez particulier. Chez la malade de M. Cain et de ses collaborateurs l'élimination ferrique diurne n'était que les 3/5^{es} de celle de la nuit. Chez Mlle Dur... l'abondance du dépôt pigmentaire était également à prédominance nocturne. D'ailleurs, MM. Benda et Poirot ont bien voulu étudier la sidérinurie de notre malade; l'examen pratiqué en dehors de toute hémoglobinurie se rapporte donc exclusivement à l'hémossidérine; il montre une élimination de 12 mgr. 3 pour 1.000 de fer dans les urines, et seulement 9 mgr. 1 pour 1.000 le jour.

Remarquons que ces chiffres correspondent à des pertes de sang très sensibles et que leur longue durée

n'explique que trop bien l'anémie profonde, chronique et rebelle.

Certes, l'hémosidérinurie à elle seule n'est pas pathognomonique du syndrome; elle a pu être observée de façon transitoire au décours de maladie de Harley. Mais ici elle a un caractère permanent qui traduit le fait essentiel : les résidus ferriques du processus d'hyperhémolyse continue qui est cliniquement évident, sont éliminés par la voie rénale. C'est là un caractère très spécial qui l'oppose aux autres processus connus d'hémolyse où l'élimination se fait par voie intestinale.

Faut-il toutefois aller, avec Marchiafava et Micheli, jusqu'à attribuer au rein lui-même le siège du processus d'hyperhémolyse, c'est là une hypothèse encore très discutée.

Nous avons suffisamment insisté au cours de cette étude analytique sur la variabilité de l'importance respective des éléments du syndrome d'un cas clinique à l'autre, pour n'avoir qu'à signaler les principales formes cliniques qui peuvent se trouver réalisées.

La forme complète groupant l'ictéro-anémie et l'hémoglobininurie paroxystique aura un aspect suffisamment particulier pour faire penser à ce diagnostic et en chercher la confirmation dans l'hémosidérinurie permanente.

La forme à prédominance anémique ou ictéroanémique à laquelle se rattache notre observation risque,

au contraire, d'être longtemps méconnue : certes, la nature hémolytique du processus apparaît bien vite évidente; certes, également, son caractère particulier (splénomégalie absente ou modérée, résistance globulaire normale) ne manque pas de frapper l'attention : mais on sait à quelle critique est actuellement sujette la spécificité des modifications de la résistance globulaire pour authentifier et classer les syndromes hémolytiques. Et c'est souvent, comme chez la malade de MM. Cain et Cattan, comme chez la nôtre, à l'occasion d'un incident thérapeutique, que l'attention est attirée vers l'hémoglobinurie avec hémosidérinurie.

La forme à *prédominance hémoglobinurique* est longtemps prise pour une maladie de Harley : la notion de refroidissement étant souvent indûment admise, l'hémosidérinurie permanente souvent méconnue.

Quant aux formes encore plus trompeuses : douloureuses, pseudo-chirurgicales, fébriles, dégradées, nous renvoyons, pour leur description, à la thèse de Gaube, où elles sont minutieusement étudiées.

EVOLUTION

C'est là un chapitre habituellement de peu d'importance dans l'étude de ce syndrome : tous les auteurs s'accordent sur sa monotonie habituelle, faite d'un état ictéroanémique d'une chronicité désespérante, rebelle à toute thérapeutique, entrecoupé de paroxysmes de déglobulisation, d'hémoglobinurie, mais permettant au total une évolution étonnamment prolongée pendant de nombreuses années.

Aucune complication intercurrente spécifique ne paraît à redouter : on a signalé la survenue, difficile à expliquer, d'un infarctus mésentérique mortel (Enneking), d'un syndrome hémorragique (Marchiafava). Habituellement la mort survient :

— soit à titre d'ACCIDENT POST-OPÉATOIRE, et ce n'est pas là la moindre objection à adresser à la splénectomie outre son habituelle inefficacité;

— soit par INFECTION INTERCURRENTE qui prend une gravité toute particulière chez ces sujets épuisés par une longue évolution.

C'est dire quelle fut notre surprise et notre embarras à les interpréter, lorsque nous vîmes survenir chez notre malade les curieux accidents pleuropéritonéaux, puis hépatiques, que nous avons signalés dans l'observation.

L'examen attentif des cas colligés par Gaube ne nous a révélé aucune éventualité analogue, dans toute la littérature mondiale, qui eût pu nous guider pour étiqueter cette étonnante évolution. C'est d'abord à une *infection surajoutée* que l'on pensa, et cette pleurésie séro-fibrineuse, d'allure fébrile, apparue chez une jeune fille originaire de la campagne, récemment transplantée à Paris et présentant une cuti-réaction tuberculinique fortement positive, fut considérée comme la manifestation d'une *infection tuberculeuse surajoutée*. La survenue ultérieure d'une ascite, réalisant une polysérite, sembla confirmer ce diagnostic.

Et, cependant, la preuve de l'étiologie bacillaire de ces épanchements n'a pu être fournie, ni par la clinique, qui n'a pas décelé d'autres manifestations de tuberculose, ni par la radiographie des poumons, qui a révélé une intégrité parenchymateuse parfaite, ni par le laboratoire. L'examen répété des crachats n'a pu déceler de bacilles de Koch; la formule cytologique des épanchements n'a jamais été franchement lymphocytaire; enfin et surtout, des inoculations répétées, tant de la sérosité pleurale que du liquide d'ascite, sont restées sans résultat; et même, pour ne pas méconnaître une infection pauci-bacillaire, des intradermo-réactions à la tuberculine ont été pratiquées chez les cobayes inoculés : elles sont restées négatives.

Si la bacilliose ne semble donc pas à l'origine de cet épanchement pleuropéritonéal, par contre plusieurs arguments d'ordre clinique et biologique orien-

tent vers l'hypothèse d'un syndrome hydropigène lié au développement d'une HÉPATITE SCLÉREUSE.

C'est tout d'abord la coïncidence du développement de l'ascite et de l'apparition d'une circulation veineuse collatérale sous-cutanée abdominale. Ce sont les caractères mêmes de cette circulation de suppléance, de type porte, localisée dans la région sus-ombilicale, puis généralisée à tout l'abdomen.

Le syndrome d'hypertension portale se complète par des troubles du rythme urinaire, par de l'opsiurie en particulier, à un certain moment si accentuée qu'elle réalisa une nycturie quasi absolue. Par ailleurs la formule du liquide d'ascite est celle d'un transsudat avec légère réaction inflammatoire.

Un tel syndrome d'hypertension portale conduisant immédiatement à un examen attentif du foie qui nous a immédiatement révélé *le développement d'une hépatomégalie marquée*. Difficile à apprécier par la palpation en raison du météorisme et de l'ascite, elle a été affirmée par l'examen radiologique dont les calques montrent, par comparaison avec ceux pris au début du séjour dans le service, un accroissement de plusieurs centimètres de la hauteur hépatique. Or une telle hypertrophie hépatique permanente est absolument inusitée au cours de l'évolution du syndrome de M. M. Si une poussée de congestion hépatique transitoire est un signe qui accompagne fréquemment une poussée de déglobulisation tant soit peu sévère, aucune observation ne signale l'existence d'un gros foie permanent, ferme, de type cirrhotique.

D'ailleurs, fait également exceptionnel, cette anomalie morphologique s'accompagne de *perturbations importantes au fonctionnement hépatique*, analogues à celles que l'on observe dans certaines cirrhoses rapidement évolutives et qui contrastent avec l'intégrité fonctionnelle du foie soulignée par toutes les observations antérieures.

Cholémie.	0,700	p. 1.000
Cholélémie.	0,056	—
Cholestérol total (technique Blood, taux normal 2 gr.).....	1,79	—
Cholestérol estérifié	0,52	—
Cholestérol estérifié		
----- =	0,30	—
Cholestérol total		
Chlore globulaire	1,63	—
Chlore plasmatique	3,47	—
Chlore globulaire		
----- =	0,47	—
Chlore plasmatique		
Fibrine.	2,99	—

Epreuve de la galactosurie provoquée :

1° de 8 h. à 10 h. :	volume 35 cc. ; concentration 18 gr. 26 p. 1.000
2° de 10 h. à 12 h. :	volume 21 cc. ; concentration 11 gr. p. 1.000
3° de 12 h. à 18 h. :	volume 82 cc. ; concentration 2 gr. 64 p. 1.000
4° de 18 h. à 8 h. :	volume 245 cc. ; concentration 1 gr. 93 p. 1.000

Si l'élévation de la cholémie peut être attribuée à l'hyperhémolyse, l'exagération de la cholémie, l'hypocholestérolémie avec abaissement du rapport cholestérol estérifié

, l'hypofibrinémie, malgré l'état cholestérol total

fébrile, et les fortes concentrations galactosuriques traduisent une insuffisance hépatique sévère.

En l'absence d'examen anatomique, il est difficile de préciser les caractères exacts des lésions hépatiques de notre malade; la confrontation des données cliniques et biologiques paraît toutefois nous autoriser à prononcer le mot d'hépatite scléreuse.

Quant à la *pleurésie*, avec sa formule bigarrée, son taux modéré d'albumine, elle peut être considérée comme l'un de ces épanchements pleuraux des cirrhotiques où s'intriquent les caractères de transsudat et d'exsudat.

Pour expliquer le développement de ces lésions hépatiques et de ce syndrome d'hypertension portale, *nous sommes réduits à des hypothèses*.

La propagation au foie d'un processus splénique réalisant en quelque sorte le tableau d'une MALADIE DE BANTI pourrait, certes, être invoquée. Mais les études anatomiques de la rate pratiquées dans les autres observations, en particulier à l'occasion de la splénectomie, ne montrent que des lésions d'ordre banal et manifestement secondaires; Biffis, toutefois, signale des altérations fibroadéniques autour des artères folliculaires. L'allure même de la maladie de Banti est toute différente : les hémorragies digestives manquent rarement, alors qu'elles n'ont jamais été constatées chez notre malade; la cirrhose y revêt de plus en règle le type atrophique.

L'évolution de l'ascite en deux temps séparés par une rémission intercalaire, l'existence de douleurs

abdominales diffuses, l'intensité de la circulation veineuse collatérale, la fièvre, le caractère légèrement inflammatoire du liquide d'ascite permettaient d'envisager la possibilité d'une PYLÉPHLÉBITE ASSOCIÉE. Une observation de J. Barta et D. Görög, citée par Gaube (Obs. XVII) signale, après splénectomie au cours d'un syndrome de Marchiafava Micheli, l'apparition d'un syndrome péritonéal bientôt mortel. A l'autopsie : liquide sanglant dans la cavité abdominale, thrombose de la veine splénique, de la veine mésentérique supérieure, de la veine porte jusqu'aux plus petites ramifications hépatiques. Mais il est vraisemblable que cette pyléphlébite s'est ici développée comme accident postopératoire, car elle n'aurait pu passer inaperçue lors de la splénectomie.

D'ailleurs, rappelons chez notre malade l'absence de toute hémorragie, intestinale ou péritonéale.

Si l'on admet notre hypothèse d'hépatite scléreuse hydropigène, le problème n'en reste pas moins extrêmement obscur : pourquoi et par quel mécanisme celle-ci s'est-elle développée ? Aucun éclaircissement ne nous est fourni par l'étude des cas antérieurement publiés. Comme nous l'avons signalé, tous insistent sur l'absence de modification morphologique du foie, de troubles fonctionnels. *L'examen anatomique* n'apporte, par ailleurs aucun élément important. Voici les résultats qu'en donne Gaube :

« (Salen 2.100 gr., Enneking 2.050 gr. Bergmark.) On ne note jamais la moindre sidérose, les préparations au ferrocyanure et à l'acide chlorhydrique ne

montrent, en aucun cas, en aucun point, de granulations colorées en bleu.

Par contre on trouve quelques lésions des cellules hépatiques : dégénérescence centrolobulaire graisseuse, nécrose et intense pigmentation biliaire (Marchiafava et Nazari, Marchiafava, Enneking, Salen). Les cellules de la périphérie des lobules sont conservées, sans graisses et sans pigmentation biliaire.

Dans les cellules de Küppfer, nombreuses granulations graisseuses (Marchiafava, Enneking); sur les préparations au Giemsa on voit en quelques endroits une cellule de Kupffer avec érythrocyte phagocyté ou goutte d'hémoglobine (Enneking).

Bergmark note en outre « thrombose spodogène et hyaline, nécrose et suffusions miliaires. »

Devons-nous admettre chez notre malade qu'une accentuation particulière de l'atteinte cellulaire centrobulaire ait entraîné le tableau d'insuffisance hépatique subaiguë et se soit peut-être compliquée d'un processus de sclérose comme dans les ictères graves prolongés cirrhogènes sur lesquels on a récemment insisté : remarquons que dans ces cas on assiste en règle à une atrophie progressive du foie, au contraire de notre observation. D'ailleurs aucun facteur toxique ou infectieux adjuvant n'a pu être décelé.

Nous nous sommes un moment demandé s'il ne s'agissait pas de la coïncidence d'une CIRRHOSE CARDIOTUBERCULEUSE par symphyse péricardo-périhépatique. Mais aucun signe de symphyse péricardique

n'a pu être mis en évidence; la pression veineuse, stigmate si fidèle et si précoce de tout déséquilibre de la circulation de retour est restée constamment normale. Aucun stigmate enfin de tuberculose n'a pu, comme nous l'avons déjà vu, être décelé.

L'hypothèse d'une CIRRHOSE PIGMENTAIRE a été également soulevée. La présence d'hypertension portale nette et de signes d'insuffisance hépatique accentuée ne sont pas, comme l'a montré Even dans sa thèse inspirée par M. le Professeur Villaret, incompatibles avec le diagnostic de cirrhose pigmentaire, qui peut présenter tous les aspects symptomatiques des cirrhoses banales. Le principal argument réside dans *l'absence jusqu'ici toujours constatée de toute sidérose hépatique dans le M. M. La moelle osseuse, également, est rigoureusement exempte de tout dépôt sidérosique* et ces deux faits paradoxaux, dans un syndrome si nettement hémolytique, s'opposent à l'infiltration ferrique hépatique et médullaire constante dans les cirrhoses pigmentaires.

Peut-être notre observation fait-elle exception à cette règle : ce qui nous fait soulever cette hypothèse bien téméraire, ce sont les résultats de *l'exploration de la fonction martiale* qu'a bien voulu pratiquer chez notre malade M. Benda, en collaboration avec M. G. Poirot, Pharmacien des Hôpitaux (20 juin 1938).

a) *Dosage de la sidérinémie* : 160 mgr. 91 p. 1.000

b) *Dosage du fer médullaire* :

Fraction N° 1 : 171 mgr., 40 p. 1.000, soit un écart de + 6,5 p. 100 par rapport au sang;

Fraction N° 2 : 167 mgr., 98 p. 1.000, soit un écart de
+ 4,4 p. 100 par rapport au sang;

Fraction N° 3: 168 mgr., 36 p. 1.000, soit un écart de
+ 3,4 p. 100 par rapport au sang;

Fraction N° 4 : 180 mgr., 29 p. 1.000, soit un écart de
+ 12 p. 100 par rapport au sang.

Notre malade présente donc une élévation constante de la sidérose médullaire par rapport à la sidérinémie (un échantillon atteint la proportion élevée de + 12 p. 100), alors que normalement le fer médullaire reste inférieur ou égal au fer sanguin, comme l'ont antérieurement montré Benda et ses collaborateurs.

A ce point de vue notre malade se rapproche du cas de cirrhose bronzée étudiée par ces auteurs, et l'on peut se demander si de tels chiffres ne traduisent pas une infiltration sidérosique de la moelle osseuse, tout à fait inhabituelle au cours du syndrome de Marchiafava.

La survenue d'une CIRRHOSE BILIAIRE POSTCALCULEUSE pourrait également être discutée; c'est là une éventualité qui a parfois été observée au cours d'autres processus hémolytiques, telle l'observation d'ictère hémolytique congénital récemment signalée dans une clinique du Professeur Lemierre. Au cours du syndrome de M. M. la lithiase biliaire n'a été observée qu'une fois chez le malade de Bergmark; l'intervention chirurgicale fut pratiquée et montra en outre des calculs au niveau de l'ampoule de Vater. Le ma-

lade de Chauffard et Troisier avait été cholécystostomisé et l'on avait noté : « vésicule non augmentée, avec bile foncée et épaisse chargée de sable biliaire, sans calculs ». Il s'agit donc ici d'une éventualité exceptionnelle et, comme le remarque Gaube, peut-être d'une simple coïncidence. Chez notre malade, à aucun moment on n'a noté de douleur de type vésiculaire ou de décoloration des selles parallèle à une accentuation de l'ictère. L'examen radiologique sans préparation n'a pas révélé d'image calculeuse. L'hypocholestérolémie, l'absence de rétention saline, achèvent de rendre l'hypothèse d'une lithiasé méconnue de la voie principale, suivie de cirrhose postcalculeuse bien peu vraisemblable.

Aucun élément indiscutable ne vient donc expliquer la survenue d'un syndrome d'hépatite scléreuse hydropigène, ni en préciser la variété anatomoclinique. C'est dire que nous ne nous hasarderons pas à tirer de ce cas exceptionnel, et qui reste bien mystérieux, des arguments pour préciser le mécanisme pathogénique du syndrome de Marchiafava Micheli, encore très discuté; et nous nous bornerons à souligner, comme MM. Cain et Cattan, le rôle possible de troubles endocriniens, traduits chez notre malade par une aménorrhée précoce, absolue et prolongée.

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

Différant des autres observations de la littérature par son évolution, notre cas s'en est rapproché par son caractère rebelle à toute thérapeutique. C'est là le troisième point sur lequel nous désirons insister.

1° L'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE PARENTÉRALE.

Comme toujours cette thérapeutique est restée sans effet.

2° LES TRANSFUSIONS.

Faites suivant la technique habituelle, elles ont, malgré les faibles doses injectées, malgré la précaution d'utiliser un donneur du même groupe, déterminé chez notre malade de violentes poussées d'hémoglobinurie paroxystique avec frisson et clocher à 39°. Une perfusion de 500 cc. de sang citraté instillé goutte à goutte (technique de MM. Tzanck et Dreyfuss) a même entraîné une déglobulisation très alarmante (de 2.440.000 à 1.640.000 le lendemain) et longue à réparer (encore 1.090.000 trois semaines après).

La technique qui nous a semblé la mieux supportée a été celle de la *transfusion de sang pur à rythme très lent de 100 grammes en douze minutes* qu'a bien

voulu réaliser, grâce à un appareil personnel encore inédit, M. Moulinier. Des doses de 250 cc. ont été relativement bien supportées, ne déclenchant presque jamais de grandes crises d'hémoglobinurie paroxysmiques, tout au plus accentuant l'élimination cliniquement latente de ce pigment. Grâce à 17 transfusions, de janvier à fin mars, le chiffre des globules rouges a oscillé aux environs de 3.000.000, atteignant même parfois 3.800.000. Mais à partir du développement de l'épanchement pleuropéritonéal, les transfusions ont été de plus en plus mal tolérées, comme si l'insuffisance hépatique venait accentuer la susceptibilité déjà si grande.

Nous inspirant des travaux d'Armentano et Bensath et de H. Lotze nous avons donné à notre malade des doses importantes d'ACIDE ASCORBIQUE pendant quinze jours (une injection quotidienne intraveineuse de 0 gr. 50 et 1 gramme per os). Si nous n'avons assisté à aucun trouble de l'élimination urinaire de l'acide ascorbique, à aucun phénomène de stockage, si ce traitement nous a paru sans effet sur l'évolution clinique et les caractères hématologiques, *par contre les éliminations urinaires de pigments ont été favorablement modifiées pendant toute la durée de la cure : des traces d'hémosidérine ont, seules, persisté, et aucune hémoglobinurie n'est survenue, malgré une transfusion intercurrente.* Mais ce résultat n'a été que passager, et l'hémosidérine est redevenue abondante dès que l'on a cessé cette thérapeutique.

Enfin, M. Benda a bien voulu pratiquer chez cette malade une INJECTION INTRAMÉDULLAIRE, STERNALE, DE FER COLLOÏDAL. L'effet thérapeutique sur l'anémie nous a semblé nul, mais nous n'avons pas noté, après celle-ci, l'hémoglobinurie, qui a été signalée après la thérapeutique martiale pratiquée par les voies habituelles et qu'avait antérieurement déclenchée chez notre malade l'ingestion de protoxalate de fer.

CONCLUSIONS

Nous rapportons dans ce travail un nouveau cas d'anémie hémolytique avec hémosidérinurie et hémoglobinurie, affection également connue sous le nom de syndrome de Marchiafava Micheli.

A l'intérêt d'actualité de cette maladie peu fréquente s'ajoute ici son évolution singulière, en deux phases, l'une présentant le tableau absolument schématique de l'affection, l'autre marquée par le développement d'une pleurésie, d'une ascite et d'une hépatite scléreuse.

I. — Cette observation, envisagée dans sa première période, avant l'apparition de la pleurésie et de l'ascite, ne donne guère lieu à de nombreux commentaires. Elle n'est que la réplique des cas analogues précédemment publiés, que l'on retrouve rassemblés et analysés dans la thèse de Gaube.

Rappelons seulement le caractère prépondérant du syndrome anémique chez notre malade, les crises hémoglobinuriques demeurant latentes et restant à l'arrière-plan du tableau clinique. Certains signes négatifs, tels que l'inexistence de troubles nerveux, de glossite, d'atrophie gastrique, recherchée au gas-

troscope, tels encore que l'absence de mégaloblastose, permettent de séparer nettement cette anémie de syndromes biermériens:

Par contre, le subictère, la bilirubinémie élevée, l'abondance des réticulocytes affirment l'origine hémolytique de cette anémie.

L'hémosidérinurie, recherchée d'une façon systématique et quotidienne, s'est révélée permanente, en dehors de brèves exceptions observées à une phase avancée de la maladie.

Pour ce qui est des crises hémoglobinuriques, il faut distinguer celles qui sont survenues spontanément et celles qui furent déclenchées artificiellement.

Dans le premier cas, l'hémoglobinurie est restée remarquablement latente et n'a été découverte qu'à l'entrée de la malade à l'hôpital, lorsque l'attention fut attirée par la coloration rouge foncé intermittente des urines. Dans les premiers mois, l'hémoglobinurie a présenté un rythme nocturne assez précis et s'est répétée assez régulièrement chaque nuit; dans la suite, plusieurs périodes de rémissions sont survenues.

Plus sévères ont été les crises d'hémoglobinurie post-transfusionnelles, marquées par des douleurs lombaires, un état de shock accusé et une vive élévation thermique; elles sont survenues très régulièrement, malgré l'emploi d'un donneur du même groupe, et une transfusion lente, a seule pu les atténuer.

Chemin faisant nous avons donné les résultats des diverses recherches ou épreuves qui ont été prati-

quées pour préciser les caractères hématologiques de cette affection; ils sont calqués sur ceux qui ont été précédemment publiés.

II. — Mais ce qui paraît digne d'être souligné dans notre observation, c'est la survenue d'une complication inhabituelle, caractérisée par des hydropisies séreuses, puis par le développement d'une hépatomégalie séreuse, au cours de ce syndrome anémique.

On sait, en effet, que l'évolution de la maladie de Marchiafava Micheli est, en général, stéréotypée, marquée seulement par des épisodes de déglobulisation avec recrudescence de l'ictère et de l'élimination urinaire des pigments sanguins, si bien que, malgré la chronicité désespérante de cette affection, une survie prolongée est possible.

Ce n'est pas tant le caractère exceptionnel de ces complications qui nous a semblé digne d'intérêt que le problème étiologique et pathogénique qu'elles posent.

La preuve de l'étiologie bacillaire de ces épanchements n'a pu être fournie ni par la clinique, qui n'a pas décelé d'autres manifestations de tuberculose, ni par la radiographie des poumons, qui a révélé une intégrité parenchymateuse parfaite, ni par le laboratoire.

Par contre, plusieurs arguments d'ordre clinique et biologique orientent vers l'hypothèse d'un syndrome hydropigène lié au développement d'une hépatite scléreuse.

C'est d'une part la coïncidence du développement de l'ascite et de l'apparition d'une hépatomégalie, ainsi que d'une circulation collatérale sous-cutanée abdominale. C'est, d'autre part, l'importance des perturbations du fonctionnement hépatique qui accompagne l'hépatomégalie.

En l'absence d'examen anatomique, il est difficile de préciser les caractères exacts des lésions hépatiques de notre malade; la confrontation des données cliniques et biologiques paraît toutefois nous autoriser à prononcer le mot d'hépatite scléreuse.

III. — Différant des autres observations de la littérature par son évolution, notre cas s'en est rapproché par son caractère rebelle à toute thérapeutique.

Les transfusions ont déterminé chez notre malade des poussées d'hémoglobinurie; sauf par une technique spéciale : transfusion lente de sang pur. Une perfusion sanguine citratée a même entraîné une déglobulisation très alarmante et longue à réparer.

L'opothérapie hépatique parentérale, de même, est restée sans effet.

Nous inspirant des travaux d'Armentano et Bentsath, nous avons donné à notre malade des doses importantes d'acide ascorbique pendant quinze jours; si ce traitement nous a paru sans effet sur l'évolution clinique et les caractères hématologiques, par contre les éliminations urinaires de pigments ont été favorablement modifiées pendant toute la durée de la

cure : des traces d'hémosidérine ont, seules, persisté, et aucune hémoglobinurie n'est survenue malgré une transfusion intercurrente. Mais ce résultat n'a été que passager, et l'hémosidérine est redevenue abondante dès que l'on a cessé cette thérapeutique.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

GAUBE (R.). — L'anémie hémolytique avec hémoglobi-nurie-hémosidérinurie. Maladie de Marchiafava Micheli. Travail du service de M. le Professeur agrégé M. BRULÉ (*Thèse Paris*, 1938).

Cet ouvrage contient une étude bibliographique très complète de cette question. Nous n'exposerons donc ci-dessous que les principaux travaux qui nous ont servi pour notre travail.

ABADI (A.). — Cinélyse et Erythrodialyse (*Thèse Paris*, 1937).

ARMENTANO (L.) et BENTSATH (A.). — Hémoglobinurie et Vitamine C (*Klin. Woch.*, 31 octobre 1936, N° 44).

BARTA (J.) et GOROG (D.). — Splen. haemol. mit. parox. Haemoblob. (*Virchows. Arch. f. path. anat.*, 1929, 273).

BÉNARD (H.). — Contribution à l'étude de la fonction érythrolytique de la rate (*Thèse Paris*, 1912-13).

BENDA (R.), POIROT (G.) et FRANCHEL. — Recherches sur le fer médullaire (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 mars 1938, p. 386).

BENHAMOU (Ed.). — Le diagnostic des ictères hémolytiques (*Paris Médical*, 5 août 1933).

BERGMARK. — *Acta Med. Scand.*, 1931-32, t. 77, p. 224.

BIFFIS (P.). — Sull'ittero emolitico (*Riforma Medica*, 1915, p. 11, 42, 64, 95).

- BRULÉ, HILLEMAND et GAUBE. — Deux cas d'hémoglobi-
nurie paroxystique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12
février 1937, p. 197).
- BRULE, HILLEMAND et GAUBE. — Un nouveau cas d'anémie
hémolytique avec hémoglobinurie et hémosidéri-
nurie (*Presse Médicale*, 7 septembre 1938, N° 72,
p. 1329).
- CAIN (A.), CATTAN (R.), HARRISPE (J. V.) et BOUWENS VAN
DEN BOIJEN. — Anémie hémolytique ictérogène
avec hémoglobinurie nocturne et hémosidérinurie
permanente.
- CHAUFFARD et TROISIER (J.). — Hémolysines dans les
anémies graves (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 juillet
1908 ; *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 octobre 1908,
p. 411).
- COOK (S. F.). — Structure et composition de l'hémosi-
dérine (*J. of Biological Chemistry*, 1929, 82,
p. 595).
- ENNEKING (J.). — Eine neue Form. intermit. Haemoglob.
(*Klin. Woch*, 7 novembre 1928, N° 43, p. 2045).
- EVEN (R.). — Les cirrhoses pigmentaires du foie (*Thèse
Paris*, 1932).
- HERRALD (F. J. C.) et PIJOAN (M.). — Hemolysis in red
cells in nephritis in saponin systems (*American
Journal of Clinical Pathology*, t. 7, N° 5, septembre
1937, p. 404).
- HIJMANS VAN DEN BERGH (A.). — Revue générale sur
l'hémoglobinurie paroxystique (*Strasbourg Médi-
cal*, 1926, I, p. 362).
- LOTZE (H.). — Hémoglobinurie paroxystique et vitamine
C (*Klin. Woch.*, 1936, N° 26, p. 941).
- MARCHIAFAVA (E.) et NAZARI. — Nuovo contrib. allo stu-
dio degli itteri emolitici (*Policlinico S. Medica*,
1931, N° 3, p. 105).

- SALLEN (E. B.). — *Acta Med. Scand.*, 1927, t. 66, p. 566.
- TROISIER (J.). — Du rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaire et de l'urobiline (*Thèse Paris*, 1909-1910).
- VILLARET (M.), BÉNARD (H.), JUSTIN BESANÇON (L.) et ABADI (A.). — La cinélyse (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 125, N° 22, 3 juillet 1937, p. 872).
- Recherche sur la cinétique de l'hémolyse. La cinélyse normale et pathologique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 avril 1933, p. 668).
- VILLARET (M.), JUSTIN BESANÇON (L.), RUBENS DUVAL (A.) et SIKORAV (H.). — Sur un cas d'anémie hémolytique avec hémosidérinurie et hémoglobinurie (syndrome de Marchiafava Michelli) (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mars 1939, N° 10, p. 493).
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — *Soc. de Biol.*, 1913, p. 429, 502, 651.
- WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis (*Congrès Français Méd. Lyon*, 1911).
- Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées (*Presse Médicale*, 9 octobre 1907).



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



